

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 04-243838

(43)Date of publication of application : 31.08.1992

(51)Int.Cl.

A61K 45/00
A61K 9/00
A61K 31/215
A61K 31/225
A61K 31/265
A61K 31/365
C07D309/30

(21)Application number : 03-154806

(71)Applicant : MERCK & CO INC

(22)Date of filing : 26.06.1991

(72)Inventor : ALBERTS ALFRED W
LUI CHUNG Y
REPTA ARNOLD J
SCOLNICK EDWARD M

(30)Priority

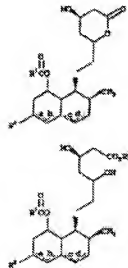
Priority number : 90 544288 Priority date : 26.06.1990 Priority country : US

(54) PROMOTION OF LOWERING OF PLASMA CHOLESTEROL LEVEL

(57)Abstract:

PURPOSE: To promote lowering of plasma cholesterol level by administering HMG-CoA reductase inhibitor while carrying out time control.

CONSTITUTION: Therapeutically effective amount of HMG-CoA reductase inhibitor, preferably a compound of formula I or formula II [R1 is a substitutable 1-10C alkyl or 3-8C cycloalkyl; R2 is methyl, a substitutable 1-10C alkyl, a 1-5C alkoxy carbonyl or OH; R3 is H or substitutable 1-5C alkyl or 2,3- dihydroxypropyl; (a) to (d) are each single bond or one of them is double bond or both of (a) and (c) or both of (b) and (d) are double bond], e.g. 7-[1,2,6,7,8,8 a,(R)-hexahydro-2(S), 6(R)-dimethyl-8(S)-(2,2-dimethylbutyryloxy) naphthalenyl-1(S)]-3(R),5(R) dihydroxyheptanoic acid is administered while carrying out time control. The medicine is preferably used in the form of a sustained release pharmaceutical preparation containing hydroxypropyl methyl cellulose in addition to the inhibitor.



(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平4-243838

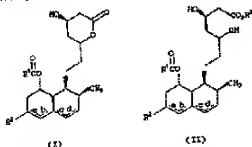
(43) 公開日 平成4年(1992)8月31日

(51) Int.Cl. ⁵	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表参照所
A 6 1 K 45/00		8415-4C		
9/00	F	7329-4C		
31/215	A B X	8413-4C		
31/225	A E D	8413-4C		
31/265		8413-4C		

審査請求 未請求 請求項の数30(全 12 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願平3-134506	(71) 出願人	390023526 メルク エンド カムパニー インコーポ レーテッド MERCK & COMPANY INC OPERATED アメリカ合衆国、ニュージャージー、ロー ウエイ、イースト リンカーン アヴェニ ュー 126
(22) 出願日	平成3年(1991)6月26日	(72) 発明者	アルフレッド ダブリュ. アルバーツ アメリカ合衆国、08540 ニュージャージー イ、プリンストン、セイヤー ドライヴ 194
(31) 優先権主張番号	5 4 4 2 8 8	(74) 代理人	弁理士 岡部 正夫 (外6名)
(32) 優先日	1990年6月26日		最終頁に続く
(33) 優先権主張国	米国 (US)		

(54) 【発明の名称】 血漿コレステロールレベルの低下増進方法

(57) 【要約】 (修正有)
【構成】 式

〔上記式中：R¹ はC₁₋₁₀アルキル、置換C₁₋₁₀アルキルなど；R² はメチル、置換C₁₋₁₀アルキルなど；R³ は水素、C₁₋₅アルキルなど；a, b, c及びdは各々単結合を表すか又はa, b, c及びdのうち1つは二重結合を表すか又はa及びc双方もしくはb及びd双方は二重結合を表す〕

又はその薬学上許容される塩から選択されるHMG-COAレダクターゼ阻害剤及びヒドロキシプロピルメチルセルロースからなる医薬組成物及びそれを用いての血

漿コレステロールレベルの低下を増進するための方法。

【効果】 血漿コレステロールレベルの相対的又は改善的減少を意外にも示し、更に質的急激放出形態の極口設けが利用された場合における同様のパラメーターと比較して対象の血液中で循環するHMG-COAレダクターゼ阻害剤の量を有意に減少させる。

(2)

特開平4-243838

I

2

【特許請求の範囲】

【請求項1】 血漿コレステロールレベルの低下をそれが必要な対象において高めるための方法であって、血漿コレステロールレベルの相対的又は改善的減少を惹起し、更に機能的急速放出剤の恒口投与と比較した場合に対象の血漿中で循環するHMG-COAレダクターゼ阻害剤の量を有意に減少させるように、上記対象に無毒性の治療上有効量のHMG-COAレダクターゼ阻害剤を時間制御投与することからなる方法。

【請求項2】 時間制御投与が6〜24時間におよぶ使用環境へのHMG-COAレダクターゼ阻害剤の継続的導入である、請求項1記載の方法。

【請求項3】 無毒性の治療上有効量のHMG-COAレダクターゼ阻害剤の時間制御投与が使用環境中への治療活性成分の前駆放出のためにドラッグデリバリー装置を用いて行われる、請求項2記載の方法。

【請求項4】 ドラッグデリバリー装置が拡散制御システム、浸透装置、溶解制御マトリックス及び浸食/分解性マトリックスからなる群より選択される、請求項3記載の方法。

【請求項5】 ドラッグデリバリー装置が：

- (a) (a) 拡散水溶性HMG-COAレダクターゼ阻害剤及び
 - (b) 浸透性有効剤
- からなるコア組成物；並びに
- (c) 上記コア組成物を包囲しかつ
 - (d) 水に浸透性であるが阻性溶質に実質上非浸透性であるポリマー物質及び
 - (e) (i) 及び(ii)の総重量に対して0.1〜7.5重量%の全体に分散された
- 少なくとも1種の水浸出性孔形成添加剤から製造される非水溶性壁；又は
- (c) 上記コア組成物を包囲しかつコア組成物に実質上非浸透性で使用環境下における外液の浸透に対して浸透性である半浸透性物質から製造される実質上無孔の非水溶性壁（前記壁は非水溶性壁から治療剤放出用の手段を有する）；からなる、請求項4記載の方法。

【請求項6】 ドラッグデリバリー装置のコア組成物が：

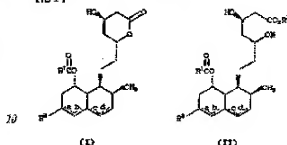
- (a) 非水溶性非拡散性荷電樹脂及び
- (b) 上記樹脂と同様の荷電を有する拡散水溶性イオン化HMG-COAレダクターゼ阻害剤からなる、請求項5記載の方法。

【請求項7】 ドラッグデリバリー装置のコア組成物が：

- (a) (i) 全体に分散された少なくとも1種の孔形成添加剤を含有する非水溶性コートで包囲され又は(ii)マトリックス量に分散された溶解度調節剤及び
- (b) 拡散水溶性HMG-COAレダクターゼ阻害剤からなる、請求項5記載の方法。

【請求項8】 HMG-COAレダクターゼ阻害剤の下記構造式 (I) 及び(ii)の化合物；

【化1】



（上記式中：R¹ は(i) C₁₋₁₆アルキル

(2) 置換C₁₋₁₆アルキル（1以上の置換基は：

(a) ヒドロキシ

(b) C₁₋₅ アルコキシカルボニル

(c) C₁₋₆ アシルオキシ

(d) C₃₋₈ シクロアルキル

(e) フェニルである)

(3) C₃₋₈ シクロアルキルである；R² は(i) メチル

(2) 置換C₁₋₁₆アルキル（置換基は：

(a) ヒドロキシ

(b) C₁₋₆ アシルオキシである)

(3) C₁₋₆ アルコキシカルボニル

(4) ヒドロキシである；R³ は(i) 水素

(2) C₁₋₆ アルキル

(3) 置換C₁₋₁₆アルキル（置換基は：

(a) フェニル

(b) ジメチルアミノ

(3) アセチルアミノである)

(4) 2, 3-ジヒドロキシプロピルである；a, b, c及びdは各々単結合を表すか又はa, b, c及びdのうち1つは二重結合を表すか又はa及びc双方もしくはb及びd双方は二重結合を表すが、但しaが二重結合である場合にR² はメチル、置換C₁₋₁₆アルキル又はC₁₋₆アルコキシカルボニルである) 又はその薬学上許容される塩である、請求項1記載の方法。

【請求項9】 R¹ はC₁₋₁₆アルキルである；R² はメチル又はヒドロキシである、請求項8記載の方法。

【請求項10】 HMG-COAレダクターゼ阻害剤が：

- (1) 7-〔1, 2, 6, 7, 8, 8a (R) -ヘキサヒドロ-2 (S), 6 (R) -ジメチル-8 (S) -〔2, 2-ジメチルブチルオキシ〕ナフタレニル-1 (S)〕-3 (R), 6 (R) -ジヒドロキシヘプタン酸；
- (2) 7-〔1, 2, 6, 7, 8, 8a (R) -ヘキサヒドロ-2 (S), 6 (R) -ジメチル-8 (S) -〔2 (S) -メチルブチルオキシ〕ナフタレニル-1 (S)〕-3 (R), 5 (R) -ジヒドロキシヘプタン

(3)

特開平4-243838

3

酸；
(3) 7-〔1, 2, 6, 7, 8, 8a (R)-ヘキサヒドロ-2 (S)-メチル-6 (R)-ヒドロキシ-8 (S)-2 (S)-メチルプテリルオキシ〕ナフタレニル-1 (S)〕-3 (R), 5 (R)-ジヒドロキシヘプタン酸；及び

(4) 7-〔1, 2, 6, 7, 8, 8a (R)-ヘキサヒドロ-2 (S)-メチル-6 (S)-ヒドロキシ-8 (S)-2 (S)-メチルプテリルオキシ〕ナフタレニル-1 (S)〕-3 (R), 5 (R)-ジヒドロキシヘプタン酸；からなる群より選択される、請求項9記載の方法。

【請求項11】 HMG-C₆ALAレダクターゼ阻害剤が：

(1) 6 (R)-〔2-〔8 (S)-2 (S)-メチルプテリルオキシ〕-2 (S), 6 (R)-ジメチル-1, 2, 6, 7, 8, 8a (R)-ヘキサヒドロナフテリル-1 (S)〕エチル〕-4 (R)-ヒドロキシ-3, 4, 5, 6-テトラヒドロ-2H-ピラン-2-オン；及び

(2) 6 (R)-〔2-〔8 (S)-2 (S)-ジメチルプテリルオキシ〕-2 (S), 6 (R)-ジメチル-1, 2, 6, 7, 8, 8a (R)-ヘキサヒドロナフテリル-1 (S)〕エチル〕-4 (R)-ヒドロキシ-3, 4, 5, 6-テトラヒドロ-2H-ピラン-2-オン；からなる群より選択される、請求項9記載の方法。

【請求項12】 a) 請求項8記載の化合物から選択されるHMG-C₆ALAレダクターゼ阻害剤及び
b) メトセルK15M、メトセルE5、メトセルE4M又はそれらの組合せから選択されるヒドロキシプロピルメチルセルロースからなる徐放性医薬組成物。

【請求項13】 HMG-C₆ALAレダクターゼ阻害剤が単位投薬量の4~17重量%、ヒドロキシプロピルメチルセルロースが19~43重量%である、請求項12記載の組成物。

【請求項14】 HMG-C₆ALAレダクターゼ阻害剤が単位投薬量の約16~17重量%、ヒドロキシプロピルメチルセルロースが約28~34重量%である、請求項13記載の組成物。

【請求項15】 ヒドロキシプロピルメチルセルロースが：

a) 約20~21重量%のメトセルE5及び約8~9重量%のメトセルK15M；
b) 約8~9重量%のメトセルE5及び約24~25重量%のメトセルK15M；又は
c) 約38~40重量%のメトセルK15M；から選択される、請求項14記載の組成物。

【請求項16】 約16~17重量%のHMG-C₆ALAレダクターゼ阻害剤、28~34重量%のヒドロキシプロピルメチルセルロース、4.7~5.2重量%の澱粉剤、

4

0.01~0.02重量%の難化防止剤、1.9~2.1重量%の結合剤及び約1重量%の潤滑剤からなる、請求項14記載の組成物。

【請求項17】 HMG-C₆ALAレダクターゼ阻害剤がロバスタチンである、請求項15記載の組成物。

【請求項18】 (a) 約16~17重量%のロバスタチン、約20~21重量%のメトセルE5及び約8~9重量%のメトセルK15M；

(b) 約16~17重量%のロバスタチン、約8~9重量%のメトセルE5及び約24~25重量%のメトセルK15M；又は

(c) 約16~17重量%のロバスタチン及び約38~40重量%のメトセルK15M；から選択される、請求項17記載の組成物。

【請求項19】 約16~17重量%のロバスタチン、4.7~4.8重量%のラクトース、4.0~4.3重量%のアビセルPH101、0.010~0.020重量%のブチル化ヒドロキシアニソール、2.0~2.0.7重量%のメトセルE5、8.2~8.4重量%のメトセルK15M、1.9~2.1重量%のクルセルKF及び約1重量%のステアリン酸マグネシウムからなる、請求項18記載の徐放性医薬組成物。

【請求項20】 約16~17重量%のロバスタチン、3.9~4.0重量%のラクトース、8.2~8.4重量%のアビセルPH101、0.010~0.020重量%のブチル化ヒドロキシアニソール、8.2~8.4重量%のメトセルE5、2.4~7.24.9重量%のメトセルK15M、1.9~2.1重量%のクルセルKF及び約1重量%のステアリン酸マグネシウムからなる、請求項18記載の徐放性医薬組成物。

【請求項21】 約16~17重量%のロバスタチン、3.1~3.2重量%のラクトース、1.6~4.16.6重量%のアビセルPH101、0.010~0.020重量%のブチル化ヒドロキシアニソール、2.3~3.4重量%のメトセルK15M、1.9~2.1重量%のクルセルKF及び約1重量%のステアリン酸マグネシウムからなる、請求項18記載の徐放性医薬組成物。

【請求項22】 HMG-C₆ALAレダクターゼ阻害剤が単位投薬量の約4~12重量%、ヒドロキシプロピルメチルセルロースが約19~43重量%である、請求項13記載の組成物。

【請求項23】 ヒドロキシプロピルメチルセルロースが：

(a) 約38~40重量%のメトセルK15M；
(b) 約19~20重量%のメトセルE4M；
(c) 約42~43重量%のメトセルK15M；から選択される、請求項22記載の組成物。

【請求項24】 HMG-C₆ALAレダクターゼ阻害剤がシンバスタチンである、請求項23記載の組成物。

【請求項25】 (a) 約4~5重量%のシンバスタチン

(4)

特開平4-243838

5

及び約1.9〜2.0重量%のメトセルE4M;
 (b) 約4〜5重量%のシンバスタチン及び3.8〜4.0重量%のメトセルK15M;
 (c) 約1.1〜1.2重量%のシンバスタチン及び約1.9〜2.0重量%のメトセルE4M;
 (d) 約1.1〜1.2重量%のシンバスタチン及び4.2〜4.3重量%のメトセルK15M;
 (e) 約7〜8重量%のシンバスタチン及び3.9〜4.0重量%のメトセルK15M;又は
 (f) 約7〜8重量%のシンバスタチン及び1.9〜2.0重量%のメトセルE4M;から選択される、請求項24記載の組成物。

【請求項26】 約4〜1.2重量%のシンバスタチン、1.9〜4.3重量%のヒドロキシプロピルメチルセルロース、3.4〜6.6重量%の溶剤、3〜4.2重量%の酸化防止剤/安定剤、約2重量%の結合剤及び約1重量%の溶剤からなる、請求項24記載の組成物。

【請求項27】 約5重量%のシンバスタチン、約6.1〜6.2重量%のラクトース、約5重量%のアビセルPH101、約3〜4重量%の酸化防止剤/安定剤、約1.9〜2.0重量%のメトセルE4M、約1.9〜2.1重量%のクルセルLF及び約1重量%のステアリン酸マグネシウムからなる、請求項24記載の徐放性医薬組成物。

【請求項28】 約5重量%のシンバスタチン、約4.2〜4.3重量%のラクトース、約5重量%のアビセルPH101、約3〜4重量%の酸化防止剤/安定剤、約3.8〜4.0重量%のメトセルK15M、約1.9〜2.1重量%のクルセルLF及び約1重量%のステアリン酸マグネシウムからなる、請求項24記載の徐放性医薬組成物。

【請求項29】 約1.1〜1.2重量%のシンバスタチン、約5.3〜5.5重量%のラクトース、約5〜6重量%のアビセルPH101、約4〜5重量%の酸化防止剤/安定剤、約1.9〜2.0重量%のメトセルE4M、約1.9〜2.1重量%のクルセルLF及び約1重量%のステアリン酸マグネシウムからなる、請求項24記載の徐放性医薬組成物。

【請求項30】 約1.1〜1.2重量%のシンバスタチン、約2.8〜3.0重量%のラクトース、約5〜6重量%のアビセルPH101、約4〜5重量%の酸化防止剤/安定剤、約4.2〜4.3重量%のメトセルK15M、約1.9〜2.1重量%のクルセルLF及び約1重量%のステアリン酸マグネシウムからなる、請求項24記載の徐放性医薬組成物。

【発明の詳細な説明】

【0001】 高コレステロール血症は西洋諸国における死亡及び不能力の主要原因であるアテローム性動脈硬化症及び冠動脈疾患に関する主要リスク因子の1つであることが知られている。

【0002】 しかしながら、HMG-C-CoAレダクター

6

ゼ酵素の阻害でコレステロール合成を制限することにより機能する非常に高価な抗高コレステロール血症剤である薬剤が知られている。これらの薬剤としてはメバスタチン、ロバスタチン及びプラバスタチンのような天然発酵産物並びにシンバスタチンのような半合成製剤がある。

【0003】 活性剤としてロバスタチンを含むメバコア(MEVA-COAR(商標))及び阻害剤としてシンバスタチンを含むゾコア(ZOCOAR(商標))が抗高コレステロール血症剤として使用のため米国市場に存在している。有害作用の発生を減少すると予想される有効投与量の低下は、これらの薬物が高コレステロール血症の生産総費用に関して極めて有益となるかどうかに関係している。

【0004】 抗高コレステロール血症剤はヒトにおいて動脈硬化症、アテローム性動脈硬化症、高脂血症、家族性高コレステロール血症及び類似疾患の治療に有用である。それらはカプセル、錠剤、注射剤等の形で経口又は経皮投与される。経口ルートを用いることが通常望ましい。用量はヒト患者の年齢、高コレステロール血症の重症度、体重及び他の条件に応じて変々であるが、成人の1日量は約2〜2000mg(好ましくは10〜1000mg)の範囲内であり、これは2〜4回に分けて投与してもよい。更に高い用量でも必要に応じて用いられることが好ましい。

【0005】 制御された又は持続化された放出技術を用いた場合、所定1日投与量の1回投与でピーク薬物血漿レベルを低下しながら適当又は改善の治療効果を発揮するように長時間(約6〜24時間)にわたり薬物を患者に放出できる。通常、肝臓における抗高コレステロール血症剤の作用部位であるため吸収された薬物の改善された肝臓抽出により行われるようである。このアプローチのもう一つの利点は循環薬物に伴う副作用の潜在的減少である。

【0006】 治療活性剤の徐放性の制御デリバリー装置は治療分野で周知である。通常、これらの装置は拡張制御システム、浸透分配装置、溶解制御マトリックス又は膜食/分層性マトリックスとして分類分けされる。

【0007】 米国特許第3,538,214号明細書では、活性成分含有錠剤コアが胃腸管内の外液に可溶性のフィルム改質剤を含有した非水溶性コーティングで包圍された拡張制御装置について開示している。

【0008】 放出手腕を有する不溶半透性膜で封入された活性剤及び浸透有効物質のコア組成物である浸透装置の例が米国特許第3,845,770号及び第3,916,899号明細書に記載されている。これらタイプのデリバリー装置に関する多数の修正がそれらの放出特性を改善しようとする努力の結果当業界で記載されてきた。米国特許第4,256,108号、第4,160,452号、第4,200,098号、第4,285,9

(6)

特開平4-243838

9

【0019】1クラスにおいて、HMG-C₆アレダクターゼ阻害剤が単位投与量の約16~17重量%、ヒドロキシプロピルメチルセルロースが28~34重量%である組成物がある。更にこのクラスの例としてヒドロキシプロピルメチルセルロースが：

a) 約20~21重量%のメトセルE5及び約6~9重量%のメトセルK15M；

b) 約8~9重量%のメトセルE5及び約24~25重量%のメトセルK15M；又は

c) 約33~34重量%のメトセルK15M；から選択される組成物がある。具体的には、このクラスの例は：

(a) 約16~17重量%のロバスタチン、約20~21重量%のメトセルK15M；

(b) 約16~17重量%のロバスタチン、約8~9重量%のメトセルE5及び約24~25重量%のメトセルK15M；又は

(c) 約16~17重量%のロバスタチン及び約33~34重量%のメトセルK15M；から選択される組成物である。

【0020】第二クラスにおいて、HMG-C₆アレダクターゼ阻害剤が単位投与量の約4~12重量%、ヒドロキシプロピルメチルセルロースが約19~43重量%である組成物がある。更にこのクラスの例として、ヒドロキシプロピルメチルセルロースが：

(a) 約38~40重量%のメトセルK15M；

(b) 約19~20重量%のメトセルE4M；又は

(c) 約42~48重量%のメトセルK15M；から選択される組成物がある。具体的には、このクラスの例は：

(a) 約4~5重量%のシンバスタチン及び約19~20重量%のメトセルE4M；

(b) 約4~5重量%のシンバスタチン及び38~40重量%のメトセルK15M；

(c) 約11~12重量%のシンバスタチン及び約19~20重量%のメトセルE4M；

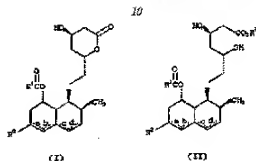
(d) 約11~12重量%のシンバスタチン及び42~43重量%のメトセルK15M；

(e) 約7~8重量%のシンバスタチン及び39~40重量%のメトセルK15M；又は

(f) 約7~8重量%のシンバスタチン及び19~20重量%のメトセルE4M；から選択される組成物である。

【0021】本方法で利用されるHMG-C₆アレダクターゼ阻害剤としては下記構造式(I)及び(II)で示される化合物：

【化2】



19 (上記式中：R¹ は(1) C₁₋₁₀アルキル

(2) 置換C₁₋₁₀アルキル（1以上の置換基は：

(a) ヒドロキシ

(b) C₁₋₆ アルコキシカルボニル

(c) C₁₋₆ アシルオキシ

(d) C₁₋₆ シクロアルキル

(e) フェニルから選択される)

(3) C₁₋₆ シクロアルキルである；R² は(1) メチル

(2) 置換C₁₋₁₀アルキル（置換基は：

(a) ヒドロキシ

(b) C₁₋₆ アシルオキシから選択される)

(3) C₁₋₆ アルコキシカルボニル

(4) ヒドロキシである；R³ は(1) 水素

(2) C₁₋₆ アルキル

(3) 置換C₁₋₆ アルキル（置換基は：

(a) フェニル

(b) ジメチルアミノ

(c) アセチルアミノから選択される)

(4) 2, 3-ジヒドロキシプロピルである；a, b, c及びdは各々単結合を表すか又はa, b, c及びdのうち1つは二重結合を表すか又はa及びc双方もしくはb及びd双方は二重結合を表すが、但しaが二重結合である場合にR² はメチル、置換C₁₋₁₀アルキル又はC₁₋₆アルコキシカルボニルである）又はその鏡像上対称される塩がある。

【0022】構造式(I)及びR³が水素以外である構造式(II)で示される化合物は活性部分のプロドラッグ形、即ちR³が水素である構造式(II)で示される化合物として記載されてきた。

【0023】これらのHMG-C₆アレダクターゼ阻害剤の1クラスは：R¹がC₁₋₁₀アルキルである；

R²が(1)メチル又は

(2)ヒドロキシである；式(I)又は(II)の化合物である。

【0024】このクラスの化合物の例は：

(1) 7- (1, 2, 6, 7, 8, 8a (R) -ヘキサヒドロ-2 (S), 6 (R) -ジメチル-8 (S) - (2, 2-ジメチルブチリルオキシ) ナフタレニル-1 (S)) -3 (R), 5 (R) -ジヒドロキシヘプタン酸；

20 (2) 7- (1, 2, 6, 7, 8, 8a (R) -ヘキサヒ

(7)

特開平4-243838

11

ドロ-2 (S), 6 (R) -ジメチル-8 (S) - (2 (S) -メチルプテリルオキシ) ナフタレニル-1 (S) -3 (R), 5 (R) -ジヒドロキシヘプタン酸;

(3) 7 - [1, 2, 6, 7, 8, 8a (R) -ヘキサヒドロ-2 (S) -メチル-6 (R) -ヒドロキシ-8 (S) - (2 (S) -メチルプテリルオキシ) ナフタレニル-1 (S) -3 (R), 5 (R) -ジヒドロキシヘプタン酸; 及び

(4) 7 - [1, 2, 6, 7, 8, 8a (R) -ヘキサヒドロ-2 (S) -メチル-6 (S) -ヒドロキシ-8 (S) - (2 (S) -メチルプテリルオキシ) ナフタレニル-1 (S) -3 (R), 5 (R) -ジヒドロキシヘプタン酸; 又はそれらの薬学上許容される塩、特にナリス (ヒドロキシメチル) メチルアンモニウム塩からなる群より選択される化合物である。

[0025] このクラスの化合物の例としては:

(1) 6 (R) - (2 - [8 (S) - (2 (S) -メチルプテリルオキシ) -2 (S), 6 (R) -ジメチル-1, 2, 6, 7, 8, 8a (R) -ヘキサヒドロナフチル-1 (S)] エチル) -4 (R) -ヒドロキシ-3, 4, 5, 6-テトラヒドロ-2H-ピラン-2-オン (一般名ロバスタチンとして知られる); 及び

(2) 6 (R) - (2 - [8 (S) - (2, 2-ジメチルプテリルオキシ) -2 (S), 6 (R) -ジメチル-1, 2, 6, 7, 8, 8a (R) -ヘキサヒドロナフチル-1 (S)] エチル) -4 (R) -ヒドロキシ-3, 4, 5, 6-テトラヒドロ-2H-ピラン-2-オン (一般名シンバスタチンとして知られる); さらなる群より選択される化合物がある。

[0026] 本方法で利用されるHMG-C_oアレダクターゼ阻害剤は具体的に文獻で記載された公知操作に従い製造されることが都合よい。例えば米国特許第4, 231, 938号、第4, 342, 767号、第4, 444, 784号及び第4, 346, 227号明細書はロバスタチン、シンバスタチン及びその開環ジヒドロキシ酸*

12

*並びにロバスタチンについて開示している。

[0027] 本発明の方法で利用されるドラッグデリバリー装置は、活性化剤として前記HMG-C_oアレダクターゼ阻害剤を利用することにより文獻で具体的に開示された公知操作に従い製造されることが都合よい。例えば米国特許第3, 845, 770号、第3, 916, 899号、第4, 256, 108号、第4, 160, 452号、第4, 200, 098号、第4, 285, 987号、第4, 327, 725号、第4, 612, 008号、第4, 851, 228号及び第4, 795, 644号並びに1987年7月15日付で出願された両時係属米国特許出願第73, 781号、1988年5月1日付で出願された第348, 099号明細書

[0028] 下記実施例は特許請求発明の方法及び本発明の方法で利用されるドラッグデリバリー装置の製造について説明するが、それらは特許請求の範囲で記載された発明を下記実施例に限定すると解釈されるわけではない。

[0029] 実施例1

シンバスタチンの開環ジヒドロキシ酸であるHMG-C_oアレダクターゼ阻害剤の7 - [1, 2, 6, 7, 8, 8a (R) -ヘキサヒドロ-2 (S), 6 (R) -ジメチル-8 (S) - (2, 2-ジメチルプテリルオキシ) ナフタレニル-1 (S)] -3 (R), 5 (R) -ジヒドロキシヘプタン酸をアンモニウム塩として塩ポラス投薬 (急速放出) 又は24時間わたる継続的胃内注入 (シミュレート制御放出) でマウスに投与した。双方のケースにおいて、各マウスは上記HMG-C_oアレダクターゼ阻害剤の28日間わたる100mg/kg/日の投与を受けた。血漿コレステロールを全滅数にわたり測定し、薬物処理レベルを各マウスにおいてコントロールコレステロールレベル (投薬前) と比較した。上記HMG-C_oアレダクターゼ阻害剤の飽和血漿レベルを各薬物投与期間の16日目に測定した。結果を表1で示されている。

[0030] 表1: マウスにおける速効急放型及び胃内注入後の血漿コレステロール及び阻害剤レベル

血漿コレステロールの 平均最大減少率 (%, 平均値±SD)	ピーク飽和血漿 薬物レベル (ng/mL, 平均値±SD)
急速放出	31
胃内注入	60±4, 0
	3575
	75±12, 5*

* n=マウス1匹

n=マウス4匹

[0031] 前記HMG-C_oアレダクターゼ阻害剤の胃内注入 (シミュレート制御放出) がコレステロールレベルを改善低下し、急速放出投薬と比較した場合に薬物の飽和レベルを減少させることは結果 (表1) から明ら

かである。

[0032] 実施例2

実施例1と同じHMG-C_oアレダクターゼ阻害剤を塩ポラス投薬 (乾薬充填カプセル、急速放出) 又は経

(8)

特開平4-243838

13

口飼放出錠剤としてイヌに投与した。双方のケースにおいて、各イヌは全1日量100mgで前記HMG-C_oAレダクターゼ阻害剤の投与を受けた。下記実施例3で製造されるような飼料調製装置ドラッグデリバリー装置は6~10時間以内に薬物をインピットで制御放出した。血清コレステロールを全試験にわたり測定し、薬物*

14

*処理レベルを各イヌにおいてコントロールコレステロールレベル(投与前)と比較した。飼料調製レベルを各薬物投与期間の16日目に測定した。結果は表2で示されている。

【0033】表2: イヌにおける脳口急速放出及び制御放出後の血清コレステロール及び血漿薬物レベル

血清コレステロールの
減少率%

ピーク循環血漿薬物レベル
(ng/ml)

イヌNo.	急速放出	制御放出
01	8	26
03	20	30
37	24	44
66	8	23
81	22	40
84	16	20
85	16	35

急速放出	制御放出
571	203
1946	213
249	273
566	127
652	113
989	187
3940	319

【0034】これらの結果(表2)は、前記HMG-C_oAレダクターゼ阻害剤の制御放出錠剤でコレステロール低下の一貫した改善を示し、慣用的急速放出錠剤ポラス錠剤と比較した場合に血漿薬物レベルを有意に減少させることを示している。

【0035】実施例3

HMG-C_oAレダクターゼ阻害剤7-[1, 2, 6, 7, 8, 8a (R)-ヘキサヒドロ-2 (S), 6 (R)-ジメチル-8 (S)-(2, 2-ジメチルブチルオキシ)ナフタレニル-1 (S)]-3 (R), 5 (R)-ジヒドロキシヘプタン酸トリス(ヒドロキシメチル)メチルアンモニウム塩、ダウエックス50X8-100及び負荷電制御層を含有した多数のドラッグデリバリーシステムを製造した。1:4:13:3。94:1。97:0。98:0。0024比で混ぜられた7-[1, 2, 6, 7, 8, 8a (R)-ヘキサヒドロ-2 (S), 6 (R)-ジメチル-8 (S)-(2, 2-ジメチルブチルオキシ)ナフタレニル-1 (S)]-3 (R), 5 (R)-ジヒドロキシヘプタン酸トリス(ヒドロキシメチル)メチルアンモニウム塩:トロメタミン塩酸塩基:マンニトール:ダウエックス50X8-100:ポリビニルピロリドン:ブチル化ヒドロキシアンモニウムを含有する親潤滑剤を得た。乾燥した顆粒をステアリン酸マグネシウム(0.5%w/w)で滑沢化し、ストークス(Stokes)F-ブレス打錠機3/8"(0.95cm)標準四形打錠ダイで305mgコア区域に圧縮した。次いで350g/m²厚微孔膜コートをこれらのコアに適用した。アセチル含有率39%の酢酸セルロース54g及びアセチル含有率32%の酢酸セルロース18gをジクロロメタン/メタノール溶媒ブレンドに溶解した。これに水/メタノール溶媒ブレンドに溶解されたソルビトール52g及びポリエチレングリコール

400 14.4gを加えた。混合溶液は約1:10:15比で水:メタノール:ジクロロメタンを含有していた。この溶液をユニークグラット(Uni-Grat)流動層コーティング機でコア上にスプレーした。これらの装置から双方とも塩化ナトリウムで等価化された容量900mlの37℃、pH1.2HCl緩衝液及びpH8.0リン酸緩衝液中への7-[1, 2, 6, 7, 8, 8a (R)-ヘキサヒドロ-2 (S), 6 (R)-ジメチル-8 (S)-(2, 2-ジメチルブチルオキシ)ナフタレニル-1 (S)]-3 (R), 5 (R)-ジヒドロキシヘプタン酸トリス(ヒドロキシメチル)メチルアンモニウム塩のインピット放出は50rpmで一定増減下USPディゾリューション・メソッド(DSP Dissolution Method) #2装置を用いてモニターした。pH1.2で評価された装置はヒト胃腸管の様々なpH条件をシミュレートするため4時間後にpH8媒体に移した。HPLCを用いて薬物に関し調べた。7-[1, 2, 6, 7, 8, 8a (R)-ヘキサヒドロ-2 (S), 6 (R)-ジメチル-8 (S)-(2, 2-ジメチルブチルオキシ)ナフタレニル-1 (S)]-3 (R), 5 (R)-ジヒドロキシヘプタン酸トリス(ヒドロキシメチル)メチルアンモニウム塩の放出は14時間以上も続き、ほぼ一定の割合で約70%が放出された。

【0036】実施例4

コア錠剤を実施例3で記載されたように製造したが、但しダウエックス50X8-100の代わりにアニオン系樹脂アンバーライト(Amberlite)IRP-64を用いた。コア(300mg)をストークスF-ブレスの3/8"標準四形打錠ダイで圧縮した。微孔コーティングを流動層コーティング技術でコアに適用した。コーティング溶液は酢酸セルロース398-30 54g、酢酸セルロース320S 18g、ソルビトール52g及び

(9)

特開平4-243838

15

ホリエチレングリコール400 7.2gを含有した水：メタノール：塩化メチレン（1：10：15）共溶媒中で調製した。約370 μ m厚の微孔質壁を適用した。

【0037】実施例5

負荷電解質としてアンバーライトIRP-64を含有した多数のドラッグデリバリーシステムを下記のように製造する：各々1：4：4：2：1：0.003で配ぜられたHMG-C α レダクターゼ阻害剤の7-（1, 2, 6, 7, 8, 8a）（R）-ヘキサヒドロ-2（S）, 6（R）-ジメチル-8（S）-（2, 2-ジメチルブチルオキシ）ナフタレニル-1（S）]-3（R）, 5（R）-ジヒドロキシヘプタン酸トリス（ヒドロキシメチル）メチルアンモニウム塩、トロメタミン、マンニトール、アンバーライトIRP-64、ポリビニルピロリドン及びブチル化ヒドロキシアニソールを含有する湿潤顆粒を得る。コア錠剤は準ステーションストークスF-プレスの3/8"標準四角打錠ダイで300mg等に乾燥顆粒を圧縮することにより製造する。次いで半浸透性壁をこれらのコアに適用する。アセチル含有率3.2%の酢酸セルロース1.8g及びアセチル含有率3.9%の酢酸セルロース5.4gをジクロロメタン/メタノール溶媒ブレンドに溶解する。これに水/メタノール溶媒ブレンドに溶解されたホリエチレングリコール400 20gを流動増強剤/可塑剤として加える。複合溶液は約1：10：15比で水：メタノール/ジクロロメタンを含有している。この溶液を市販ユニークグラフト流動層コーティング機でコアにスプレーする。100 \sim 200ミクロン厚の壁を適用する。径0.15mmの孔を半浸透性壁に付けて、コア組成物に放出手段を形成する。

【0038】実施例6

多数のドラッグデリバリー装置をHMG-C α レダクターゼ阻害剤の7-（1, 2, 6, 7, 8, 8a）（R）-ヘキサヒドロ-2（S）, 6（R）-ジメチル-8（S）-（2（S）-メチルブチルオキシ）ナフタレニル-1（S）]-3（R）, 5（R）-ジヒドロキシヘプタン酸トリス（ヒドロキシメチル）メチルアンモニウム塩及び負荷電不溶性樹脂アンバーライトIRP-64で製造する。各々1：4：4：2：1：0.003で配ぜられた7-（1, 2, 6, 7, 8, 8a）（R）-ヘキサヒドロ-2（S）, 6（R）-ジメチル-8（S）-（2（S）-メチルブチルオキシ）ナフタレニル-1（S）]-3（R）, 5（R）-ジヒドロキシヘプタン酸トリス（ヒドロキシメチル）メチルアンモニウム塩、トロメタミン、マンニトール、アンバーライトIRP-64、ポリビニルピロリドン及びブチル化ヒドロキシアニソールを含有する湿潤顆粒を得る。コア錠剤は実施例3のよりに3/8"標準四角打錠ダイで300mg等に乾燥顆粒を圧縮することにより得る。次いで微孔質壁を適用する。アセチル含有率3.9%の酢酸セルロース3

16

6g及びアセチル含有率3.2%の酢酸セルロース3.6gをアセトン/メタノール溶媒ブレンドに溶解する。これにメタノールに溶解されたニコテンアミド5.4gを孔形成剤として及びホリエチレングリコール400 40gを流動増強剤/可塑剤として加える。この溶液をユニークグラフト流動層コーティング機でコアにスプレーし、100 μ m厚の微孔質壁を形成する。次いでこの微孔質壁を実施例5で記載されたように半浸透性壁でカバーし、径0.15mmの孔を微孔質及び半浸透性壁の双方で液ける。

【0039】実施例7

多数のコア錠剤を実施例3で記載されたように製造する。これらのコアを実施例5で記載されたように、0.15mm径の孔がある200 μ m厚の半浸透性壁でコートする。次いで錠剤を1：2.5重量比で混ぜたポリビニルピロリドン及びソルビトールの水溶性混合物の100 μ m厚壁でスプレーコートする。次いでこの層はアセチル含有率3.2%の酢酸セルロース、アセチル含有率3.9%の酢酸セルロース及びソルビトールの1：1：1ブレンドのジクロロメタン：メタノール：水溶液をスプレーコートすることにより100ミクロン厚の微孔質壁でカバーする。ソルビトールは孔形成剤として配合する。

【0040】実施例8 治療剤ロバスタチン（6（R）-（2-（8（S）-（2（S）-メチルブチルオキシ）-2（S）, 6（R）-ジメチル-1, 2, 6, 7, 8, 8a）（R）-ヘキサヒドロナフチル-1（S））エチル）-4（R）-ヒドロキシ-3, 4, 5, 6-テトラヒドロ-2H-ピラン-2-オン）含有マトリックスデリバリーシステムを用いた錠剤を下記ステップ順序で製造した：（所定量を用いて錠剤1000個を製造した）

1. ブチル化ヒドロキシアニソール（0.04g）をS03A無水アルコール（12.6g）に溶解した；
2. 得られた溶液をアルコール対水の比率v/vが25/75となるような量の蒸留水と混ぜた；
3. クルセルL7（4.8g）をステップ2のアルコール/水混合液に分散した；
4. 下記粉末を造湿ミキサーに連続的に加え、15分間ミックスした：ラクチン（115.2g）、ロバスタチン（40g）、アピセル101（10g）、メトセルK5（50g）、メトセルK15M（20g）；
5. ミキサー内で、ステップ3の溶液をステップ4の粉末ミックスに1.5 \sim 2分間かけて加えた；
6. 造粒を更に8 \sim 8.5分間続け、湿粉粉末トレイを50℃で一晩乾燥した；
7. 次いで乾燥顆粒を粉砕し、ステアリン酸マグネシウム（2.4g、#60メッシュスクリーンで篩分け）で過剰化した；
8. 篩分化顆粒を11/82インチ（0.87cm）パンチ及びダイを用いF-プレスで錠剤に圧縮した。

放出間隔は放出率8.5%で約8時間であった。メトセル

(10)

特開平4-243838

17

18

E5、K15M、E4M、K4M、K100M及びK100LVのようなヒドロキシプロピルセルロースエーテルはダウ・ケミカル社 (Dow Chemical Company) から入手できる。この処方において他のすべての物質が市販されている。

* 【0041】実施例9~10

塗布剤ロベスタチン含有マトリックスデリバリーステムを用いた錠剤を実施例8の操作に従い製造したが、但し組成に関して下記量に代えた：

実施例9 (g)	実施例10 (g)
ブチル化ヒドロキシアニソール	0.04
SD3A	18
クルセルLF	4.8
ラクトース	95.2
ロバスタチン	40
アピセル101	20
メトセルE5	20
メトセルK15M	60
ステアリン酸マグネシウム	2.4

実施例9の処方では4時間の放出間隔(85%)を有し、一方実施例10の場合は18時間で85%放出を示した。

【0042】実施例11

治療剤シンバスタチン(6(R)-2-(8(S)-2,2-ジメチルブチルオキシ)-2(S),6(R)-ジメチル-1,2,6,7,8,8a(R)-ヘキサヒドロナフチル-1(S)エチル)-4(R)-ヒドロキシ-3,4,5,6-テトラヒドロ-2H-ピラン-2-オン)含有マトリックスデリバリーステムを用いた錠剤を下記ステップ順序で製造した：(所定量を用いて錠剤1000個を製造した)

1. ブチル化ヒドロキシアニソール(BHA)(0.04g)をエタノール(20g)に溶解した；
2. アスコルビン酸(5.0g)及びクエン酸-水和物(2.50g)を水(60g)に溶解し、その水溶液をステップ1のエタノール溶液に攪拌しながら徐々に加えた；
3. シンバスタチン(10.0g)、微孔質セルロース(アピセルpH101)(10.0g)、ラクトース(126.46g)、ヒドロキシプロピルセルロース(HPC-LF-NF)(4.0g)及びヒドロキシプロピルメチルセルロースE4MCR(メトセルE4MCR)

(40.0g)を流動層ミキサー内でブレンドした；

4. ステップ2の最終溶液をステップ3の粉末ミックスにミキシング下で加えた；

5. 湿潤顆粒を流動層乾燥により1時間乾燥した；

6. 次に乾燥顆粒を撚砕して大きな凝集塊を除去し、しかる後ステアリン酸マグネシウム(2.0g)とブレンドし、錠剤プレスを用いて圧縮した。

7. 得られた錠剤をユニグラットカラムコーターによりHPMC(6cps)(1.65g)、HPC-LF-NF(1.65g)、二酸化チタン(1.50g)及び精製タルク(0.60g)でフィルムコートした。

放出間隔は放出率85%で約5時間であった。この実施例1及び実施例12~16におけるフィルムコーティングはシンバスタチンの放出を修正するために考えられたわけではない。本明細書及び特許請求の範囲全体にわたって、K15CR又はE4MCRのようなCR(制御放出)グレードメトセルがK15M又はE4Mのような非CRグレードの代わりに用いてよいと理解されるべきである。

【0043】実施例12~14

治療剤シンバスタチン含有マトリックスデリバリーステムを用いた錠剤を実施例11の操作に従い製造したが、但し組成に関して下記量に代えた：

実施例12	実施例13	実施例14
(mg)		
BHA	0.04	0.07
エタノール	20	35
アスコルビン酸	5.0	10.0
クエン酸-水和物	2.5	5.0
水	60	105
シンバスタチン	10.0	40.0
アピセルpH101	10.0	20.0
ラクトース	86.46	104.43
HPC-LF-NF	4.0	7.0

(11)

特開平4-243838

19		20
メトセルE 4MCR	—	70.0
メトセルK 15MCR	80.0	—
ステアリン酸マグネシウム	2.0	3.5
コーティング		
HPMC 6 cps	1.65	3.30
HPC-LF-NF	1.65	3.30
二酸化チタン	1.50	3.00
タルク	0.60	1.20

実施例12の処方では15時間の放出率(86%)を示し、実施例13の場合は8時間(80%)であり、実施例14では18時間(80%)を示した。

*造粒剤シンバスタチン含有マトリックスデリバリーシステムを用いた錠剤を実施例11の操作に従って製造するが、但し組成に関して下記量に代える：

【0044】実施例15～16

*
実施例15 (g) 実施例16 (g)

BHA	0.05	0.05
エタノール	25	25
アスコルビン酸	5.0	5.0
クエン酸一水合物	2.5	2.5
水	75	75
シンバスタチン	20.0	20.0
アビセルPH101	12.5	12.5
ラクトース	102.45	152.45
HPC-LF-NF	5.0	5.0
メトセルK 15MCR	100.0	—
メトセルE 4MCR	—	50.0
ステアリン酸マグネシウム	2.5	2.5
コーティング		
HPMC 6 cps	1.65	1.65
HPC-LF-NF	1.65	1.65
二酸化チタン	1.50	1.50
タルク	0.60	0.60

【0045】当業者であれば、他の希釈剤、酸化防止剤、結合剤及び増粘剤が前実施例で具体的に記載された物質に代わり同等の結果で用いると認識するであろう。このような希釈剤の例はラクトース、リン酸二カルシウム、アビセル及びスクロースである。酸化防止剤/安定剤はBHA、BHT、アスコルビン酸及びクエン酸から選択してもよい。可能な結合剤の例は前ゼラチン化デンプン、PVP、セルロース、デンプンペースト及び

スクロースである。溶剤はステアリン酸マグネシウム、二酸化ケイ素、ステアリン酸及び水素添加植物油から選択してもよい。

【0046】単位投薬の重量に言及される場合、このような重量は増粘剤、キャリアベース、希釈剤、酸化防止剤、結合剤、増粘剤及びあらゆるフィルムコーティングを含めた単位投薬量の重量を意味する。

フロントページの続き

(51) Int. Cl. ⁸	識別記号	序内登録番号	FI	技術表示箇所
A61K 31/365	ADN	7475-4C		
C07D 309/30		6701-4C		

(12)

特開平4-243838

(72)発明者 デュング エエン ルイ
 アメリカ合衆国, 19446 ペンシルヴァニア
 ア, ランスデール, ショーメイカー ウエ
 イ 423

(72)発明者 アーノルド ジェー, レプタ
 アメリカ合衆国, 60049 カンサス, ロー
 レンス, ヤナ ドライヴ 1208
 (72)発明者 エドワード エム, スコルニク
 アメリカ合衆国, 19096 ペンシルヴァニ
 ア, ウィンウッド, ワイツクフィールド
 ロード 811